EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Pierre NOBECOURT

CANDIDAT A L'AGRÉGATION POUR LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

(Section de pathologie interne et de médecine légale).

PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—

1907

TITRES

EXTERNE LAURÉAT DES HOPITAUX DE PARIS : 1893-1894

INTERNE LAUREAT DES HOPITAUX DE PARIS . 1895-1898

DOCTEUR EN MÉDECINE : 1899

CHEF DE CLINIQUE ADJOINT A LA FACULTÉ DE MÉDECINE : 1899-1900

CHEF DU LABORATOIRE DE L'HOSPICE DES ENFANTS-ASSISTÉS
depuis 1898.

MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE PÉDIATRIE DE PARIS

LAURÉAT DE LA FACULTE : 1899
MÉDAILLE D'ARGENT. PRIX DES THÈSES

DOUBLE MENTION AU CONCOURS MONTYON (ACADÉMIE DES SCIENCES, 1900 ET 1903)
MÉDAILLE D'ARGENT DE LA VACCINE

OFFICIER D'ACADEMIE

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

A

ÉTUDES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES SUR LA PHYSIOLOGIE ET LA PATHOLOGIE DU TUBE DIGESTIF

Recherches sur la flore bactériologique de la bouche chez les enfants pendant le premier mois et au moment de l'éruption dentaire. (En collaboration avec M. de Vicarius.) *Archives générales de médecine*, 19 décembre 1905.

La bouche est stérile chez le fœtus et dans les premières heures qui suivent l'accouchement. Bientôt apparaissent des microbes apportés par l'air inspiré, par le sein de la nourrice et par le lait, comme l'ont montré les recherches de Gampo, de Bonnaire et Keim, de Lewkowicz.

Nous avons étudié comparativement, chez des sujets normaux, la flore bactérienne de la bouche des nourrissons dans les premiers jours de la vie et celle de la bouche des enfants au moment de l'éruption des premières dents. Nous ne nous sommes pas occupé des anaérobies, qui sont très rares dans les bouches saines (Lewkowicz).

Les enfants de la première série, âgés de 4 à 20 jours, nourris exclusivement au sein, étaient au nombre de 8. Nous avons isolé par ordre décroissant de fréquence : *micrococcus candicans* (7 fois), *bacillus lactis aerogenes* (6 fois), *streptococcus salivaris* (5 fois), *streptocoque de Doléris et Bourges* (3 fois), *micrococcus pyogenes aureus et albus*, *streptococcus conglomeratus*, *leptothrix buccalis*, *bacillus subtilis*, *muguet* (1 fois).

Les enfants de la seconde série, également au nombre de 8, âgés de 7 à 14 mois, étaient au début de l'éruption dentaire; ils étaient nourris avec du lait stérilisé et des bouillies. Nous avons rencontré: *bacillus coli communis, micrococcus candicans, micrococcus pyogenes aureus, streptococcus pyogenes* (5 fois), *streptocoque de Doléris et Bourges* (4 fois), *bacillus lactis aerogenes, micrococcus pyogenes albus, micrococcus meningococcoïdes, streptococcus salivaris* (3 fois), *pneumococcus, sarcina lutea, leptothrix buccalis* (2 fois), *micrococcus pyogenes citreus, streptococcus conglomeratus, bacillus subtilis* (1 fois).

La flore bactérienne de la bouche est donc relativement pauvre chez les enfants âgés de moins d'un mois, nourris au sein; elle est notablement plus abondante chez les enfants âgés de 7 à 14 mois, au moment de l'éruption des dents. Il existe de plus des différences dans la composition de cette flore: le nombre des espèces trouvées chez chaque enfant est plus grand chez les premiers que chez les seconds; un certain nombre d'espèces n'existent que chez ces derniers.

Ces constatations ont leur intérêt. Elles nous expliquent en partie pourquoi les infections buccales, relativement rares chez le jeune nourrisson, le nouveau-né excepté, sont si communes et si redoutables à partir du moment où apparaissent les dents.

Double parotidite suppurée à staphylocoques dorés chez un nouveau-né; abcès métastatiques du poumon. (En collaboration avec M. Roger Voisin.) *Société de pédiatrie*, juin 1905.

Les infections des glandes salivaires sont relativement rares chez les nourrissons; elles n'apparaissent guère que chez les nouveau-nés. Elles se rencontrent chez des sujets infectés et sont généralement mortelles. La localisation la plus habituelle est la parotidite. Dans notre observation, comme dans celles de Bonnaire et Keim, de Demelin et Le Damany, elle était due au staphylocoque doré. Il s'agissait d'une infection ascendante du canal de Sténon, suivant le processus bien connu. Cette infection est facile à comprendre, puisque le staphylocoque est un saprophyte fréquent de la bouche

du nouveau-né. Ce germe avait diffusé dans l'organisme et déterminé un abcès de l'aisselle gauche et des abcès métastatiques des poumons. La facilité avec laquelle se réalisent les infections générales au cours des infections locales chez les nouveau-nés est une particularité intéressante de la pathologie du jeune âge.

Sur un cas d'infection intestinale à bacille pyocyanique chez le nourrisson. *Bulletin médical*, 21 août 1898.

Quand j'ai publié cette observation, il n'en existait qu'un petit nombre d'analogues (Kossel, Williams et Cameron, Lesage). Elle montre que le *bacille pyocyanique* peut être la cause d'infections intestinales graves chez le nourrisson. Ces infections se présentent parfois sous forme de petites épidémies de crèche ou de salle d'hôpital (Escherich). Mais le bacille pyocyanique, bien que prédominant, n'était pas seul en cause ; on pouvait attribuer également un rôle au *proteus*, au *streptocoque*, au *colibacille*, qui existaient avec lui dans les matières fécales. Il est probable que des associations microbiennes étaient intervenues ; expérimentalement le bacille pyocyanique et le colibacille étaient virulents pour le cobaye ; mais l'infection mixte réalisée par le bacille pyocyanique et le colibacille était plus grave que les infections dues à chacun de ces germes isolément.

Le bacille pyocyanique n'a pas été rencontré dans le sang pendant la vie et à l'autopsie.

Dans un foyer de broncho-pneumonie survenue au cours de la maladie intestinale, il existait des colibacilles en grand nombre, des pneumocoques et quelques staphylocoques ; mais il n'y avait pas de bacilles pyocyaniques.

Le bacille pyocyanique semble donc plutôt avoir agi par ses toxines que par septicémie ; les cultures filtrées possédaient d'ailleurs une certaine toxicité.

Le sérum sanguin du malade n'agglutinait ni le bacille pyocyanique ni le colibacille isolés des fèces.

De la non-spécificité des colibacilles des infections gastro-intestinales des jeunes enfants. *Société de Biologie*, 26 novembre 1898.

Association strepto-colibacillaire chez le cobaye. *Société de Biologie*, 28 janvier 1899.

Sur la pathogénie des infections gastro-intestinales des jeunes enfants. *Semaine médicale*, 17 mai 1899.

Recherches sur la pathogénie des infections gastro-intestinales des jeunes enfants. *Thèse de Paris*, 1899.

Étude sur les streptocoques de l'intestin des jeunes enfants à l'état normal et à l'état pathologique. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, novembre 1899.

Les streptococcies intestinales, Historique. Symptômes. Lésions. Bactériologie. Pathogénie. *Presse médicale*, 26 septembre et 3 octobre 1903.

Dès le début de la bactériologie, des études très nombreuses ont été consacrées à la flore intestinale des nourrissons à l'état normal et à l'état pathologique. Au moment, où j'ai commencé mes recherches (1898), on tendait généralement à attribuer un rôle considérable, dans la pathogénie des infections gastro-intestinales, à des germes qui existent plus ou moins communément à l'état de saprophytes dans le contenu du tube digestif. Mais les preuves fournies à l'appui de ce rôle étaient devenues insuffisantes, et il convenait de reprendre systématiquement l'étude de ces germes en s'inspirant des méthodes nouvelles. C'est à ce travail que je me suis attaché pour les colibacilles et les streptocoques.

A. Colibacilles. — Les colibacilles tiennent le premier rang parmi les *bactéries obligatoires* des selles des nourrissons (Escherich), bien que, chez l'enfant normal élevé au sein, ils ne constituent pas l'espèce prédominante et laissent la première place au *bacillus bifidus* (H. Tissier). Qu'ils soient isolés d'un intestin normal ou d'un intestin malade, rien ne les distingue dans la forme et dans les cultures. Leur abondance même et leur existence à l'état de culture pure, par lesquelles on a voulu caractériser un état morbide, n'ont aucune valeur à ce point de vue, car le colibacille peut prédominer dans l'intestin sous des influences nombreuses et presque banales, et d'autre part n'y existe jamais seul, surtout si l'on fait des cultures anaérobies. Les variations dans la virulence n'ont pas plus d'im-

portance, et j'ai pu isoler dans les selles de 4 nourrissons normaux, sur 8 examinés, des colibacilles aussi virulents que ceux provenant de selles diarrhéiques.

Le rôle pathogène des colibacilles était donc loin d'être élucidé. Ainsi était-il légitime d'appliquer aux colibacilles des infections intestinales des enfants les données nouvelles fournies par le phénomène de l'agglutination. L'apparition dans un sérum au cours d'une infection de propriétés agglutinatives vis-à-vis d'un microbe permet en effet d'attribuer celle-ci à celui-là, à condition de se conformer à des règles précises. M. Lesage, le premier, entreprit des recherches à ce sujet.

Deux questions intéressantes au double point de vue de la nosographie et de l'étiologie des infections gastro-intestinales des enfants étaient à élucider : 1° le colibacille intervient-il pour produire ces infections ? 2° Y a-t-il des races de colibacilles spéciales aux diarrhées qui surviennent si souvent pendant l'été avec des allures épidémiques ?

1° Pour étudier la première de ces questions, j'ai choisi des enfants atteints d'infections gastro-intestinales à évolution clinique aiguë, subaiguë ou chronique. J'ai isolé les colibacilles obtenus par l'ensemencement de leurs selles et j'ai fait agir sur chaque échantillon les sérums des malades prélevés à différentes reprises, en suivant la technique des mensurations décrite par MM. Widal et Sicard pour le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde.

Je n'ai constaté que rarement l'apparition de propriétés agglutinatives dans ces sérums ; quelquefois cependant il existait une agglutination légère à 1 pour 10, 1 pour 20, 1 pour 30, 1 pour 50. Mais cette agglutination ne dépassait pas la limite de celle observée assez souvent avec des sérums normaux. Il était donc légitime de conclure que le *séro-diagnostic ne permet pas d'établir la nature colibacillaire des infections étudiées*. De leur côté, MM. Escherich et Pfaundler sont arrivés à des résultats analogues ; s'ils ont observé des colites au cours desquelles le sérum acquiert des propriétés agglutinantes pour le colibacille (coli-colites), celles-ci demeurent exceptionnelles.

2° Pour résoudre le second problème, j'ai recueilli des colibacilles dans les selles d'enfants atteints de diarrhée d'été, et n'ai retenu

que ceux qui étaient virulents. Je les ai inoculés à des cobayes, à doses répétées pendant plus ou moins longtemps, de façon à faire apparaître dans leur sérum des propriétés agglutinantes. J'ai pu constater alors que chaque sérum d'animal infecté agglutine le colibacille infectant seul, mais n'agglutine pas les autres colibacilles isolés dans les mêmes conditions de temps et de lieu, ou les agglutine à un taux bien inférieur. *Il n'existe donc pas de races colibacillaires spéciales aux infections aiguës d'été des nourrissons.*

Depuis mes recherches, aucune preuve nouvelle n'a été fournie en faveur du rôle pathogène du colibacille dans les affections qui nous occupent. Il n'est donc pas permis d'attribuer à ces germes les infections gastro-intestinales des nourrissons. S'ils interviennent, c'est moins à titre d'agents primitifs qu'à titre d'agents d'infections secondaires. L'expérimentation d'ailleurs, entre les mains de divers chercheurs, n'est pour ainsi dire jamais parvenue, en se plaçant dans les conditions de la clinique, à reproduire des infections intestinales avec les colibacilles isolés dans les infections digestives.

B. Streptocoques. — Ces germes apparaissent dans l'intestin dès les premières heures qui suivent la naissance, et se rencontrent fréquemment dans les fèces des enfants allaités au sein ou artificiellement ; ils ont été souvent incriminés chez l'enfant et chez l'adulte comme agents pathogènes des infections digestives. On en a décrit diverses variétés, tant à l'état normal qu'à l'état pathologique : *streptococcus coli gracilis*, *streptococcus coli brevis* (Escherich), *streptococcus enteritis* (Escherich), *entérocoque* (Thiercelin). Sans tenir compte de ces dénominations diverses, j'ai noté leur présence 8 fois sur 11 chez des enfants normaux nourris au sein ou au lait stérilisé, dont quelques-uns étaient âgés de moins de 10 jours.

Il était permis de se demander si les différents types de streptocoques énumérés plus haut doivent être considérés comme des variétés distinctes. De nombreux travaux ont mis en évidence l'extrême variabilité des microbes, même de ceux qui sont le plus nettement différenciés ; pour ne prendre qu'un exemple, MM. Widal et F. Bezançon ont démontré l'unité des streptocoques de la bouche, malgré leurs caractères parfois très dissemblables. Pour élucider cette ques-

tion, j'ai poursuivi l'étude systématique des streptocoques isolés de l'intestin des jeunes enfants à l'état normal et à l'état pathologique. J'ai constaté que ni les caractères morphologiques, ni les aspects des cultures ne permettent de les différencier les uns des autres; que, d'autre part, ils ne présentent aucun caractère particulier constant et fixe qui autorise à en faire un groupe à part dans la grande espèce des streptocoques. Un bactériologiste, en présence d'une culture de streptocoques dont il ignorerait la provenance, ne pourrait, par la seule étude du germe, affirmer son origine intestinale. Les streptocoques, comme les autres germes, subissent l'influence plus ou moins favorable du milieu dans lequel ils végètent, Leurs particularités morphologiques n'en sont cependant pas moins intéressantes à noter, car elles traduisent peut-être, d'une façon grossière évidemment, des modifications dans leurs propriétés biologiques et pathogènes.

Un fait digne d'être relaté, c'est le défaut habituel de virulence des streptocoques intestinaux pour les animaux, même alors qu'ils semblent pathogènes pour l'homme; il en est de même pour les streptocoques de la bouche (Widal et Bezançon).

Le liquide céphalo-rachidien, mauvais milieu de culture pour les germes, agit d'une façon comparable au milieu intestinal, comme je le montrerai plus loin en étudiant des streptocoques provenant d'exsudats méningés (p. 26).

C. Association strepto-colibacillaire. — L'étude bactériologique des infections digestives des nourrissons, en révélant la complexité de la flore intestinale, conduit à attribuer un rôle aux associations microbiennes. J'ai signalé plus haut (p. 7) le rôle attribuable dans un cas à l'association du bacille pyocyanique et du colibacille. J'ai poursuivi également l'étude de l'association des streptocoques et des colibacilles.

J'ai inoculé à des cobayes, en injections sous-cutanées, des mélanges de cultures de streptocoques et de colibacilles intestinaux; j'ai ainsi déterminé la mort avec des doses de chaque microbe inefficaces isolément. Les animaux meurent avec généralisation du coli-bacille; les streptocoques semblent n'avoir qu'une action locale passagère limitée au point d'inoculation, car je ne les ai

pas décelés dans le sang du cœur et j'ai assisté à leur disparition progressive dans l'œdème inflammatoire provoqué par l'injection.

MM. Widal et Bezançon ont constaté des faits comparables avec les colibacilles et les streptocoques de la bouche, mais leurs inoculations étant faites à l'oreille du lapin, ils provoquaient l'apparition d'un érysipèle. M. Metchnikoff a vu les mêmes phénomènes en inoculant simultanément le vibrion cholérique et certains microbes favorisants.

L'association strepto-colibacillaire m'a semblé jouer un rôle dans la pathogénie de certaines infections gastro-intestinales des enfants; mais ce rôle est difficile à démontrer, faute d'un critérium suffisamment précis utilisable en clinique. Motta-Coco et Silvestri ont décrit chez l'adulte, depuis mes recherches, des infections intestinales strepto-colibacillaires.

D. Streptococcies intestinales. — S'il est impossible d'établir d'une façon rigoureusement scientifique le rôle des streptocoques dans la pathogénie gastro-intestinale, ce rôle n'en est pas moins réel. On a pu ranger au nombre des streptococcies intestinales des cas de *cholera nostras* (Beck, Netter), ou de *diarrhées cholériformes* (Béclère et Lesage Galliard et R. Monod, etc.), des *entérites de l'adulte à forme typhoïde* (de Cérenville, Tavel et Eguet), des *gastro-entérites infantiles* (Booker, Escherich), des *entéro-colites aiguës avec accidents graves*, prenant parfois l'aspect d'un véritable *choléra sec* (Hutinel). Dans une étude d'ensemble, j'ai montré que le streptocoque pouvait, chez l'enfant comme chez l'adulte, réaliser les différents types d'infections gastro-intestinales dont l'évolution clinique est bien connue. Ces types ne sont pas spéciaux à l'infection créée par ce germe; ils peuvent être déterminés également par d'autres microbes. Le streptocoque imprime cependant aux maladies qu'il détermine un cachet spécial: elles sont graves, souvent mortelles, s'accompagnent fréquemment de phénomènes gastriques (intolérance gastrique, vomissements porracés), de lésions buccopharyngées, d'infections broncho-pulmonaires, de néphrites, d'érythèmes, de purpura (Hutinel), de réactions encéphalo-méningées.

Ces différentes manifestations s'expliquent aisément par l'exalta-

tion de la virulence des streptocoques qui végètent à la surface de presque toutes les muqueuses et par leur diffusion dans l'organisme.

Les infections digestives des nourrissons, 1 volume, 1904, Joanin et Cie, éditeurs.

Dans ce livre de médecine pratique, j'étudie l'évolution des idées sur les infections gastro-intestinales des jeunes enfants et j'expose la conception qu'on peut s'en faire dans l'état actuel de nos connaissances. Les nourrissons y sont prédisposés par l'état anatomique et les conditions physiologiques de leur tube digestif, par l'insuffisance de leurs moyens de défense. Dans leur étiologie, il convient de mettre en relief l'importance des causes prédisposantes tenant au sujet (âge, éruption dentaire, maladies générales, etc.), au milieu (saisons, chaleur, condition sociale, agglomération), à l'alimentation (réglementation défectueuse des tétées, mauvaise qualité du lait). L'intervention de ces facteurs, en troublant les fonctions digestives et en diminuant la résistance de l'organisme, modifie la flore normale de l'intestin et lui permet d'acquérir des propriétés pathogènes (infection endogène), ou favorise l'infection par des germes extérieurs (infection ectogène). La bactériologie de ces infections est encore loin d'être élucidée et le rôle attribué à certains microbes est souvent discutable. Quels que soient d'ailleurs les germes en cause, ce sont le plus souvent les mêmes formes cliniques que l'on rencontre et qui ont une évolution aiguë, subaiguë ou chronique. Souvent interviennent des complications au niveau des divers appareils ou organes. Le traitement s'inspire plus ou moins directement des notions étiologiques et pathogéniques : il doit avoir pour but d'éliminer et de détruire les germes contenus dans la cavité gastro-intestinale, d'empêcher leur pullulation et la production de toxines ; de favoriser les sécrétions digestives, les réactions défensives de l'organisme, les éliminations urinaires, de parer aux indications symptomatiques et aux complications ; mais il serait inefficace, si l'on n'avait grand soin de prescrire un régime approprié.

Note sur l'absorption des graisses chez les enfants. (En collaboration avec M. Prosper Merklen.) *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, août 1904.

L'absorption de la graisse chez les nourrissons normaux et dyspeptiques. (En collaboration avec M. Prosper Merklen.) *Société de pédiatrie*, juin 1906.

Les troubles digestifs si fréquents chez les nourrissons ne relèvent pas uniquement de l'infection. Leur étiologie est complexe et, entre autres facteurs, interviennent souvent une mauvaise réglementation de l'allaitement ou des troubles des sécrétions digestives.

Il est donc utile de pouvoir mesurer le pouvoir digestif des enfants à l'état normal et à l'état pathologique. Dans la pratique, on peut obtenir des renseignements précieux par l'étude de la digestion des graisses. Celle-ci est facile à apprécier par le dosage du beurre dans le lait et des résidus gras dans les fèces, suivant les procédés connus. La différence entre la quantité de graisse ingérée et la quantité de graisse rejetée avec les fèces indique la quantité de graisse retenue dans l'intestin, c'est-à-dire absorbée ; le quotient de ces deux valeurs représente le coefficient d'absorption. A ces deux valeurs, il faut joindre, comme points de comparaison, le pourcentage de la graisse absorbée par rapport à la graisse ingérée et la quantité totale de graisse ingérée.

Les exemples suivants prouvent la nécessité d'envisager comparativement ces divers éléments et l'utilité de ces recherches.

1° Des nourrissons normaux au sein, qui se développent régulièrement, ingèrent en moyenne 20 gr. 17 de beurre par jour, rejettent dans les fèces 0 gr. 45 de graisse ; ils en absorbent donc 19 gr. 72, soit 97 gr. 80 pour 100 grammes.

2° Des enfants de même âge et de même poids, qui viennent d'avoir des troubles digestifs mais augmentent régulièrement de poids, n'ingèrent que 15 gr. 66 de graisse par 24 heures ; ils en rejettent 0 gr. 35 dans les fèces et par suite en absorbent 15 gr. 31, soit 97 gr. 51 pour 100 grammes.

Le pouvoir digestif global de ces enfants pour les graisses est moindre que chez les enfants du groupe précédent, car, bien qu'ayant un coefficient analogue, ils en ingèrent un quart en moins.

Si l'on envisageait uniquement le coefficient d'absorption, on admettrait que les enfants de ces deux groupes ont la même capacité digestive. Mais il suffit de constater que les seconds ingèrent une quantité notablement moindre de beurre que les premiers pour conclure que leur pouvoir digestif est amoindri.

Il y a donc un intérêt pratique à étudier la digestion des graisses chez les nourrissons atteints de trouble digestifs pour fixer les quantités de lait susceptibles d'être utilisées par le tube digestif.

Il ne faut pas oublier cependant que la graisse n'est pas la seule substance alimentaire du lait, et, qu'à côté d'elle, il faut tenir compte des albuminoïdes, du lactose, des sels, etc.

Nos recherches ont été poursuivies par M. Chahuet, qui, sur notre conseil, a consacré sa Thèse inaugurale à des *Recherches sur l'absorption des graisses chez les enfants à l'état normal et à l'état pathologique.* (Paris, 1904).

Rétrécissements congénitaux de l'intestin. — Sarcomes de l'intestin, in *Traité des maladies de l'enfance* de Grancher-Comby, tome II, 2e édition, 1905.

Action *in vitro* des levures sur les microbes. *Société de biologie*, 28 juillet 1900.

Actions des levures sur la virulence du Bacille de Lœffler et sur la toxine diphtérique. *Société de biologie*, 28 juillet 1900.

Le sort et le rôle des levures introduites dans le tube digestif. *Semaine médicale*, 9 janvier 1901.

Au moment où j'ai entrepris ces recherches, l'emploi thérapeutique des levures tendait à se généraliser; mais il était uniquement basé sur l'empirisme. J'ai essayé d'élucider par quel mécanisme pathogénique ces végétaux peuvent avoir une influence favorable, et comment ils se comportent une fois introduits dans le tube digestif.

1° Les microbes (colibacille, streptocoque, Proteus, B. pyocyanique, staphylocoque doré, etc.), ensemencés sur bouillon glucosé en même temps que des levures, se développent normalement;

le Bacille de Lœffler cependant fait exception et pousse généralement plus mal qu'à l'état isolé. Ensemencés sur des cultures de levures, déjà développées, les microbes poussent mal, sauf le staphylocoque doré, si ces cultures sont récentes (2 à 6 jours); si l'on emploie des cultures d'ancienneté variable, ils poussent d'autant mieux que celles-ci sont plus anciennes. La vitalité des microbes est modifiée, quant à sa durée, du fait de leur symbiose avec les levures; les résultats varient suivant les levures et les microbes mis en présence.

2° Le *bacille de Lœffler* cultivé en symbiose avec certaines levures tue le cobaye à des doses où les cultures témoins sont sans effet; sa virulence n'est cependant pas augmentée, car isolé de nouveau il se comporte comme les cultures témoins. La *toxine diphtérique*, sur laquelle végètent des levures, est atténuée dans son activité à partir du quatrième ou cinquième jour; cette atténuation est due, pour M. Hallion, à l'acidité du milieu réalisée par la levure.

3° Pour pouvoir étendre les résultats de ces expériences et en tirer des déductions au point de vue thérapeutique, il convenait d'envisager comment les levures se comportent dans le tube digestif. J'ai consacré, à ce sujet, une étude d'ensemble, basée sur des faits antérieurement connus et sur quelques recherches personnelles. D'une part, j'ai étudié l'action sur les levures des sucs digestifs, des microbes intestinaux, des produits de la digestion, et j'ai conclu que, avec une alimentation convenable, les levures peuvent vivre dans le tube digestif. D'autre part, j'ai recherché comment peuvent agir les levures : action sur la digestion, sur les microbes du tube digestif et leurs produits, modification chimique du milieu.

Ces recherches mériteraient d'être poursuivies. Elles ne constituent d'ailleurs qu'un chapitre particulier de l'importante question de la thérapeutique par les agents biologiques : levures, microbes, etc.

Modifications des solutions chlorurées sodiques dans les différentes portions de l'intestin du lapin. (En collaboration avec M. Vitry.) *Société de biologie*, 16 avril 1904.

Modifications des solutions de chlorure de sodium à 7 et

20 pour 1000 dans l'intestin grêle du lapin au bout d'un temps variable. (En collaboration avec M. Vitry.) *Société de biologie*, 28 mai 1904.

Modifications de l'eau distillée et des solutions chlorurées sodiques dans l'intestin grêle du lapin. (En collaboration avec M. Vitry.) *Journal de physiologie et de pathologie générale*, juillet 1904.

La résorption de produits toxiques par la muqueuse digestive joue un grand rôle en pathologie. Il importe d'être fixé sur les conditions qui la favorisent ou l'entravent, pour pouvoir constituer une thérapeutique efficace. Avant d'aborder cette étude, nous avons entrepris une série de recherches sur les modifications que subissent l'eau distillée et les solutions chlorurées sodiques introduites directement dans diverses portions de l'intestin du lapin : duodénum, intestin grêle (première portion, portion moyenne, anse terminale), gros intestin). Les animaux, à jeun depuis vingt-quatre heures, étaient laparotomisés; une portion d'intestin était isolée entre deux ligatures et recevait le liquide à étudier; le contenu était recueilli au bout d'un temps variable (1 heure et demi et 3 heures), son volume mesuré et le NaCl dosé.

Nos recherches nous ont conduit aux conclusions suivantes :

1° L'*eau distillée* ne se résorbe pas dans le duodénum, commence à se résorber dans les deux premières parties de l'intestin grêle et se résorbe presque complètement dans l'anse terminale ; elle se charge d'une certaine quantité de NaCl, plus grande dans le duodénum et la première portion du jéjuno-iléon que dans les portions suivantes.

2° La *solution de NaCl à 7 p.* 1000 double de volume quand elle est introduite dans le duodénum; elle diminue de volume au contraire, quand elle est introduite dans l'intestin grêle, dans une proportion moindre cependant que l'eau distillée (il en reste la moitié dans l'anse terminale). Dans le duodénum, la quantité de NaCl augmente comme avec l'eau distillée; dans le jéjuno-iléon, il y a au contraire résorption de NaCl, plus marquée dans la première portion que dans les deux autres.

3° La *solution de NaCl à 10 p.* 1000 amène une augmentation

d'eau dans le duodénum; dans les deux premières portions de l'intestin grêle, le volume ne se modifie pas; il augmente légèrement dans l'anse terminale. Dans le duodénum, il y a apport de sel moindre qu'avec l'eau distillée et avec la solution à 7 p. 1000. Dans l'intestin grêle, il y a résorption du sel : d'une façon générale, la quantité résorbée pour 100 est moindre qu'avec la solution à 7 p. 1000; quant à la quantité absolue, elle est tantôt plus grande, tantôt plus faible, suivant la portion considérée, les différences étant relativement minimes.

4° La *solution de NaCl à 20 p.* 1000 amène une augmentation d'eau dans toutes les portions, surtout dans le duodénum et la première portion du jéjuno-iléon. Il y a partout résorption de NaCl, et cette résorption est surtout marquée dans les deux dernières portions de l'intestin grêle.

Somme toute, avec les solutions salines : 1° *au point de vue de l'eau*, dans le duodénum, il y a apport d'une même quantité, quel que soit le liquide injecté; dans l'intestin grêle, il y a résorption avec la solution à 7 p. 1000, d'autant plus marquée que l'on se rapproche de la partie terminale; il n'y a aucune modification appréciable avec la solution à 10 p. 1000; il y a augmentation avec la solution à 20 p. 1000, d'autant moindre que l'on se rapproche de la partie terminale; 2° *au point de vue du sel*, dans le duodénum, il y a augmentation, moindre avec la solution à 10 p. 1000 qu'avec celle à 7 p. 1000, très passagère et suivie d'une résorption avec la solution à 20 p. 1000; dans l'intestin grêle, il y a résorption avec maximum dans la première portion pour les solutions à 7 et 10 p. 1000, avec minimum dans cette portion pour la solution à 20 p. 1000.

Dans tous les points, il y a dilution de la solution saline quelle qu'elle soit : cette dilution atteint son maximum avec les solutions à 7 et 10 p. 1000 dans la première portion de l'intestin grêle; dans les deux autres portions, le titre de la solution à 7 p. 1000 se modifie peu, le titre de la solution à 10 p. 1000 tend à se rapprocher de 7 p. 1000. Quant à la solution à 20 p. 1000, elle se dilue proportionnellement beaucoup plus que les deux autres; c'est dans le duodénum que la dilution est la plus grande.

Toxicité du sulfate de strychnine en solution dans l'eau distillée, introduit directement dans le tube digestif du lapin. *Société de biologie*, 29 octobre 1904.

Toxicité du sulfate de strychnine introduit dans le tube digestif du lapin, dans des solutions de chlorure de sodium, de sulfate de soude, de glucose. *Société de biologie*, 29 octobre 1904.

Mes recherches antérieures, poursuivies avec Vitry, m'ayant montré les différences qui existent dans l'absorption intestinale suivant la nature du liquide introduit dans la cavité du tube digestif, j'ai recherché l'influence que peut avoir sur la toxicité du sulfate de strychnine l'emploi comme solvants de solutions diverses.

1° Les doses de sulfate de strychnine en solution dans l'eau distillée nécessaires pour tuer sûrement le lapin en moins d'une heure (souvent en une demi-heure environ) sont, par kilogramme d'animal : 5 milligrammes environ par la voie gastrique, 2 milligrammes à 2 milligr. 5 par la voie intestinale (duodénum, partie terminale de l'intestin grêle, gros intestin). Avec les doses comprises entre 1 et 2 milligrammes introduites dans l'intestin l'animal meurt souvent, mais non constamment.

La dose mortelle de sulfate de strychnine en injection sous-cutanée étant de 0 milligr. 7 par kilogramme de lapin (Maurel), on voit donc que ce sel est approximativement sept fois moins toxique par la voie gastrique, trois fois moins par la voie intestinale.

2° La dose de strychnine, qui tue le lapin par la voie gastrique en solution dans H^2O (5 milligrammes), ne le tue pas en solution dans NaCl à 10 pour 100; des doses supérieures (6-12 milligrammes), en solution dans NaCl à saturation, ne provoquent que plus tardivement la première crise convulsive et retardent notablement la mort, qui ne survient que trois fois sur quatre.

3° Dans le duodénum, la dose rapidement mortelle de sulfate de strychnine est la même (2 milligrammes à 2 millig. 5), que l'on emploie comme solvants H^2O ou NaCl à 4, 5, 6 pour 100. Si l'on utilise des solutions de NaCl à 8 et 10 pour 100, les convulsions et la mort sont notablement retardées avec cette même dose, mais surviennent dans le même laps de temps avec la dose double. Avec

la solution de NaCl à saturation, le même retard est constatable, même pour des doses de strychnine doubles et quadruples (5-10 milligrammes).

SO^4Na^2 n'agit qu'en solution saturée et seulement sur la dose minima sûrement mortelle (2 millig. 5), dont il retarde l'action. Il en est de même pour le glucose.

Il est à noter qu'à l'autopsie des animaux on trouve dans l'anse duodénale liée une quantité de liquide toujours supérieure à la quantité introduite (20-45 centimètres cubes au lieu de 14). Avec H^2O au contraire cette quantité est toujours moindre. On peut donc admettre que la diminution d'activité de la strychnine dans le premier cas tient à la dilution et au retard dans l'absorption résultant de l'apport d'eau dans l'intestin.

Nous pensons cependant que d'autres processus doivent entrer en jeu, car l'action de SO^4Na^2 et du glucose est beaucoup moindre que celle de NaCl, bien que l'apport d'eau dans l'intestin soit le même avec ces trois substances. Il semble que NaCl ait une action atténuatrice spéciale, comme l'ont constaté Lesné et Ch. Richet fils en faisant des injections sous-cutanées sur la souris.

Toxicité du séléniate de soude en ingestion gastrique chez le lapin. Ses variations suivant la nature du solvant. *Société de biologie*, 26 novembre 1904.

Toxicité du séléniate de soude introduit directement dans le duodénum du lapin. Ses variations suivant la nature du solvant. *Société de biologie*, 4 décembre 1904.

J'ai fait avec le séléniate de soude les mêmes expériences qu'avec le sulfate de strychnine. Les résultats obtenus sont les suivants :

1° *Voie gastrique.* — Les doses de séléniate voisines de 0 gr. 01 par kilogramme (0 gr. 009-0 gr. 010) ne tuent pas le lapin dans les quarante-huit heures, quel que soit le solvant.

Les doses voisines de 0 gr. 02 par kilogramme (0 gr. 018-0 gr. 022) tuent le lapin en moins de 24 heures (3 et 16 heures), quand le solvant est NaCl à saturation; en 24 heures, quand le solvant est H^2O;

en plus de 24 heures (37 et 51 heures), quand le solvant est le glucose à saturation et à 10 pour 100; en 70 heures, quand le solvant est SO^4Na^2 à saturation.

Les doses voisines de 0 gr. 05 par kilogramme tuent le lapin en moins de 9 heures, quand le solvant est H^2O ou le glucose à 10 pour 100; en 16 heures, quand le solvant est SO^4Na^2 à saturation.

Les doses voisines de 0 gr. 10 par kilogramme (0 gr. 095-0 gr. 11) tuent l'animal en 5 h. 1/2 à 6 h. 1/2, quel que soit le solvant; de même les doses plus fortes (0 gr. 19-0 gr. 57) tuent en 1 h. 1/2 à 3 h. 1/2.

Le séléniate de soude introduit dans l'estomac du lapin, mélangé au sulfate de soude à saturation, tue donc moins rapidement l'animal qu'en solution dans l'eau distillée, à condition de ne pas dépasser certaines doses. Le mélange du séléniate à des solutions glucosées retarde également son action, mais à un degré moindre. Par contre, le séléniate de soude incorporé à des solutions chlorurées sodiques tue l'animal plus rapidement qu'en solution dans l'eau distillée.

2° *Voie duodénale.* — Avec les doses de 0 gr. 05 à 0 gr. 08 de séléniate par kilogramme, l'animal meurt en 5 h. 1/2 à 7 h. 1/2, quel que soit le solvant employé; la survie la plus longue est obtenue avec So^4Na^2 à saturation.

Avec les doses do 0 gr. 10 à 0 gr. 11 par kilogramme, l'animal meurt en 2 heures 20, quand le solvant est H^2O, en 4 h. 45 à 6 h. 30, quand le solvant est NaCl, So^4Na^2, glucose à saturation ou à 10 pour 100; la survie la plus longue est avec So^4Na^2.

Avec les doses de 0 gr. 19 à 0 gr. 22 par kilogramme, l'animal meurt en 3 heures à 5 h. 35, quel que soit le solvant employé.

Avec les doses supérieures (0 gr. 47 à 2 gr. 47 par kilogramme dissoutes dans H^2O, la mort survient en un temps qui varie entre 3 h. 35 et 45 minutes.

Donc le séléniate de soude introduit dans le duodénum, à doses convenables, tue le lapin moins rapidement quand il est incorporé à une solution de SO^4Na^2 de glucose ou de NaCl que quand il est dissous dans l'eau distilée; parmi ces substances, c'est SO^4Na^2 qui a l'action la plus marquée.

Que l'on opère sur l'estomac ou sur le duodénum, le sulfate de soude est la substance qui retarde le plus l'action du séléniate de soude, tandis que le sulfate de strychnine a son action retardée surtout par le chlorure de sodium. Si donc la diminution d'activité de ces sels toxiques, introduits dans l'intestin en présence de substances qui y attirent l'eau, peut être attribuée pour une part à la dilution et au retard dans l'absorption, il y a d'autre part une action atténuatrice spéciale du sulfate de soude vis-à-vis du séléniate de soude, du chlorure de sodium vis-à-vis du sulfate de strychnine.

Lésions de l'intestin, du foie et des reins provoquées chez le lapin par le séléniate de soude en ingestion gastrique. (En collaboration avec M. Paisseau.) *Société de biologie*, 8 juillet 1906.

L'introduction de séléniate de soude dans l'estomac du lapin détermine des lésions importantes.

Intestin. — La sécrétion de mucus est abondante. Les lésions vont en s'atténuant du duodénum vers le jéjunum.

Dans l'*intoxication aiguë*, les lésions duodénales consistent essentiellement en une tuméfaction énorme des cellules cylindriques, qui ont perdu leur plateau strié, sont renflées en forme de massue et irrégulièrement disposées.

Dans l'*intoxication prolongée*, la desquamation épithéliale est très marquée dans le duodénum; les villosités y sont en grande partie dépourvues de leur revêtement cellulaire et réduites à leur squelette conjonctif.

Foie. — A un faible grossissement, on distingue nettement les zones périportales, claires, mal colorées, ayant perdu leur disposition trabéculaire, et les zones périsushépatiques, où les cellules, plus nettement colorées, reprennent leur disposition normale en travées radiées; souvent cependant la lésion ne débute pas immédiatement au voisinage du vaisseau porte et il existe une ou deux épaisseurs de cellules normales ou peu altérées.

Les zones claires périportales correspondent à des lésions de nécrose; à ce niveau, le parenchyme est formé de cellules énormes,

globuleuses ou polyédriques, presque complètement vidées de leur protoplasma, dont il reste à peine quelques granulations. Ces cellules, dont les contours sont très nets, sont tassées sans ordre les unes contre les autres et donnent à ces zones l'aspect d'un pavage de mosaïque ; au fur et à mesure qu'on se rapproche du centre des lobules, ces cellules tendent à redevenir normales et à reprendre leur disposition en travées rayonnant vers la veine centro-lobulaire.

Ces lésions caractérisent l'*intoxication aiguë*; elles existent à des degrés variables dans l'*intoxication chronique*.

Reins. — Dans l'*intoxication aiguë*, il y a nécrose cellulaire portant principalement sur les cellules des tubes contournés.

Dans les *intoxications subaiguës* ou *chroniques*, on retrouve des zones beaucoup moins étendues de nécrose cellulaire disposées par travées parallèles allant de la substance médullaire vers la substance corticale et semblant répondre aux trajets vasculaires. Dans le reste du parenchyme, les cellules sont en grande partie conservées ; il existe seulement une congestion assez marquée, mais il n'y a pas de lésions glomérulaires. Dans les tubes excréteurs, on trouve un grand nombre de cylindres.

En résumé, qu'il s'agisse de l'intestin, du foie, du rein le sélénite de soude introduit par voie gastrique détermine principalement des lésions de nécrose cellulaire.

B

MALADIES DES MÉNINGES

Ponctions lombaires dans les infections broncho-pulmonaires des enfants. (En collaboration avec M. Roger Voisin.) *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, avril 1903.

Les chlorures du liquide céphalo-rachidien dans divers états pathologiques et en particulier dans les broncho-pneumonies infantiles. (En collaboration avec M. Roger Voisin.) *Archives générales de médecine*, 1903.

Pathogénie des troubles méningés au cours des infections aiguës de l'appareil respiratoire (pneumonie et broncho-pneumonie). (En collaboration avec M. Roger Voisin.) *Gazette des hôpitaux*, 30 avril 1904.

Il est fréquent d'observer des phénomènes méningés dans les pneumonies et les broncho-pneumonies, plus souvent chez l'enfant que chez l'adulte. Ce sont de la raideur de la nuque et des membres, avec ou sans signe de Kernig, des convulsions partielles ou généralisées, des parésies, de la céphalalgie, de l'agitation, du délire. Ces phénomènes, associés de façon plus ou moins complexe, apparaissent au début, au cours ou dans la convalescence de l'affection; ils sont passagers ou évoluent à la façon d'une méningite nettement caractérisée; ils se terminent par la mort ou guérissent, laissant ou non après eux des séquelles.

La pathogénie de ces réactions méningées préoccupe depuis longtemps les médecins. A côté des cas où elles relèvent d'une *méningite* évidente, il en est d'autres, que l'on a attribués à des *pseudo-méningites* (Bouchut), au *méningisme* (Dupré). Mais Quincke et le professeur Hutinel ont montré que cliniquement il existait tous les intermédiaires entre ces derniers faits et les méningites les plus franches, et les ont considérés comme des *méningites séreuses*.

La *ponction lombaire*, pratiquée systématiquement dans les broncho-pneumonies infantiles, nous a fourni des documents intéressants

pour la solution de cette question, à laquelle M. R. Monod, MM. Widal et Lutier, avaient déjà consacré quelques recherches.

Le *liquide céphalo-rachidien* peut être clair, trouble, plus rarement séro-purulent ou purulent. Son volume atteint 5 à 35 centimètres cubes et sa pression est augmentée. Le point cryoscopique est généralement peu modifié ($\Delta = -0^{\circ},52$ au lieu de $\Delta = -0^{\circ},55$, chiffre normal), quand le liquide est clair. L'albumine est habituellement augmentée ; mais il est difficile de préciser la part qui revient dans cette augmentation à la sérine et à la globuline. Il existe, quand le liquide est trouble, de nombreux polynucléaires ; quand le liquide est clair, tantôt il ne contient pas d'éléments, tantôt il contient des leucocytes en plus ou moins grand nombre, lymphocytes seuls ou lymphocytes et polynucléaires en proportions variables. Dans les méningites suppurées, on trouve souvent des germes (pneumocoques, streptocoques) ; quand le liquide est limpide, il est généralement stérile, mais pas toujours (p. 26).

En résumé, l'étude du liquide céphalo-rachidien, retiré par la ponction lombaire, décèle dans tous les cas une modification, tantôt très minime, tantôt très accentuée ; on peut suivre tous les intermédiaires entre ces deux extrêmes.

Ces mêmes modifications se rencontrent d'ailleurs parfois à l'état d'ébauche dans des cas où il n'existe aucun phénomène clinique attirant l'attention sur les méninges. Le liquide céphalo-rachidien, tout en restant limpide, peut en effet être augmenté de quantité, avoir un point cryoscopique légèrement abaissé, contenir une quantité d'albumine anormale, présenter une légère réaction leucocytaire, lymphocytique et même polynucléaire, et un abaissement du taux des chlorures.

Aux modifications du liquide céphalo-rachidien correspondent des lésions macroscopiques et histologiques des méninges et de l'écorce cérébrale : œdème, exsudat séro-purulent ou purulent, dilatations vasculaires, infiltration leucocytique périvasculaire, altérations des cellules corticales. Ces lésions se rencontrent également, parfois à l'état d'ébauche dans les broncho-pneumonies non compliquées de phénomènes méningés (Laignel-Lavastine et Roger Voisin.)

Méningite aiguë séreuse et méningite séro-purulente à streptocoques. (En collaboration avec M. Delestre). *Société de pédiatrie*, mars 1900.

Ces observations constituent un exemple des faits qui viennent d'être exposés.

Il s'agit de deux enfants qui ont présenté des phénomènes méningés au cours d'une broncho-pneumonie. La ponction lombaire et l'autopsie montrèrent, chez l'un une méningite séreuse, chez l'autre une méningite séro-purulente. L'examen clinique seul n'eût pas permis de différencier ces états anatomiques. Dans les deux cas, les ensemencements, pratiqués soit avec le liquide retiré par la ponction lombaire, soit à l'autopsie, décelèrent la présence de streptocoques. Un même germe peut donc déterminer dans les méninges des réactions inflammatoires différentes dans leur aspect.

Les streptocoques isolés ont présenté des particularités intéressantes : au début, leur forme en diplocoques et leurs caractères de cultures pouvaient faire douter de leur nature streptococcique ; leur étude poursuivie dans les cultures a permis d'assister à leur transformation en streptocoques typiques. Le liquide céphalo-rachidien semble donc agir sur ces germes comme le contenu du tube digestif (p. 11).

Ponction lombaire dans la thrombose des sinus et l'hémorragie méningée consécutive. (En collaboration avec M. Roger Voisin et M. Vitry.) *Société de pédiatrie*, novembre 1903.

Au cours des broncho-pneumonies, comme dans d'autres infections, peuvent se développer des thrombo-phlébites des sinus. Elles déterminent des phénomènes cérébraux plus ou moins analogues à ceux que réalisent les inflammations méningées ; les unes et les autres d'ailleurs s'associent parfois. La ponction lombaire donne un liquide clair dépourvu de leucocytes, quand la thrombose est isolée, contenant des leucocytes plus ou moins nombreux, quand il y a réaction méningée associée.

Quelquefois la thrombo-phlébite des sinus se complique d'hé-

morragie méningée. Dans le cas observé par nous, la ponction lombaire permit de faire le diagnostic : le liquide céphalo-rachidien était sanglant et, après centrifugation, conservait une coloration jaunâtre.

Méningite suppurée à colibacilles ; guérison. (En collaboration avec M. Du Pasquier.) *Société de pédiatrie*, novembre 1902.

Au cours des infections gastro-intestinales des nourrissons, il est fréquent d'observer des phénomènes méningés, analogues à ceux que l'on rencontre dans les broncho-pneumonies. A l'autopsie, on a constaté dans un certain nombre de cas des méningites suppurées à colibacilles. L'enfant que nous avons observé, chez qui nous avons diagnostiqué par la ponction lombaire une méningite suppurée à colibacilles, a guéri. Ces méningites, considérées jusqu'ici comme fatales, doivent donc rentrer dans le cadre des méningites *curables*. D'ailleurs, le colibacille détermine parfois des méningites séreuses, qui peuvent guérir également (Concetti).

Forme respiratoire des réactions encéphalo-méningées au cours des infections digestives de l'enfance. *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, novembre 1904.

Le plus habituellement le pouls et la respiration se modifient peu au cours des réactions encéphalo-méningées, qui compliquent les nfections digestives aiguës de l'enfance ; le tableau symptomatique est surtout constitué par des convulsions et des contractures.

Chez deux enfants, âgés de 10 et de 36 mois, atteints de diarrhée et de fièvre, j'ai observé de l'abattement, des vomissements, du strabisme, des troubles très manifestes du rythme respiratoire, rappelant chez l'un le rythme Cheyne-Stokes ; il n'y avait ni convulsions, ni contractures. En somme, le tableau clinique et l'évolution faisaient penser à la méningite tuberculeuse. Mais la ponction lombaire, qui procura un liquide clair, dépourvu de leucocytes, fit rejeter ce diagnostic, Les petits malades guérirent d'ailleurs.

Il s'agit là de processus toxiques, dont la nature intime n'est pas encore élucidée.

Méningite ourlienne avec lymphocytose céphalo-rachidienne. (En collaboration avec M. Brelet.) *Société de pédiatrie*, novembre 1905.

Au cours d'orcillons chez une fillette de 12 ans, sont survenus, le troisième jour, de la céphalée, des vertiges, des vomissements, de la bradycardie avec instabilité du pouls, du signe de Kernig, de la raideur de la nuque. Ces phénomènes ont rétrocédé après 3 ou 4 jours.

Un symptôme intéressant à signaler est l'abolition des réflexes patellaires, sans aucune parésie des membres inférieurs.

La ponction lombaire a décelé une lymphocytose céphalo-rachidienne très marquée, comme dans les faits signalés par MM. R. Monod, Chauffard et Boidin, etc.

Méningite tuberculeuse à forme apoplectique diagnostiquée par la ponction lombaire. (En collaboration avec M. Roger Voisin.) *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, septembre 1902.

Tubercules de la dure-mère. (En collaboration avec M. Roger Voisin.) *Société anatomique*, octobre 1902.

Tubercules du cervelet. Lymphocytes et bacilles de Koch dans le liquide céphalo-rachidien. (En collaboration avec M. Roger Voisin.) *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, mars 1903.

Dans l'une de ces observations, un enfant tombe subitement dans le coma; la ponction lombaire retire un liquide céphalo-rachidien riche en lymphocytes, qui fait porter le diagnostic de méningite tuberculeuse à forme apoplectique, vérifié à l'autopsie.

Dans une autre observation, le Pr Hutinel porte le diagnostic de tubercules du cervelet; la ponction lombaire donne un liquide qui contient des lymphocites et tuberculise le cobaye; à l'autopsie on constate qu'un tubercule effleurait la méninge, adhérente à ce niveau.

Recherches sur l'action antitoxique des centres nerveux pour la strychnine et la morphine. (En collaboration avec M. Widal.) *Société médicale des Hôpitaux*, 25 février 1898.

On mélange à de la matière cérébrale ou médullaire de lapins, de cobayes ou de pigeons, du chlorhydrate de strychnine ou de morphine, et l'on inocule le tout à la souris. Celle-ci résiste à des doses d'alcaloïde habituellement mortelles. Il y a donc pour ces substances une sorte d'action antitoxique des centres nerveux analogue à celle qu'ils possèdent vis-à-vis de la toxine tétanique (Wassermann). Cette propriété se retrouve également pour certains viscères, à un degré variable (foie, rein, etc.).

C

ÉTUDES SUR LA NUTRITION SUR LES FONCTIONS HÉPATIQUES ET RÉNALES A L'ÉTAT NORMAL ET A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE

La glycosurie alimentaire chez les rachitiques. *Société de biologie*, 27 janvier 1900.

De l'élimination par les urines de quelques sucres introduits par la voie digestive ou sous-cutanée chez les enfants. *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, avril 1900.

L'épreuve des sucres chez les enfants. *Presse médicale*, 12 janvier 1901.

Les conditions, qui règlent l'absorption, l'assimilation et l'élimination urinaire des différents sucres chez les enfants, étaient insuffisamment connues, malgré les travaux de Grosz (1892), de Finizzio (1899), quand j'ai commencé mes recherches. Le rôle joué par le sucre dans le développement des organismes (Cl. Bernard) devait attirer l'attention sur ces questions.

J'ai introduit dans l'organisme de l'enfant, par la voie digestive et par la voie sous-cutanée, du lactose, du saccharose, du glucose, et recherché leur élimination par l'urine.

1° *Lactose*. — Malgré la grande quantité de lactose ingérée avec le lait (10 jusqu'à — 11 grammes par kilogramme pendant les cinq premiers mois), le nourrisson sain ne présente pas de lactosurie; mais celle-ci apparaît parfois au cours des troubles dyspeptiques et de la gastro-entérite. On peut faire ingérer des doses de lactose correspondant à 5 grammes et plus par kilogramme pendant la première année, sans déterminer de lactosurie ni de glycosurie; avec cette dose et même avec une dose moindre, il existe parfois de la lactosurie au cours des affections gastro-intestinales.

2° *Saccharose*. — La saccharosurie apparaît souvent à l'état normal après l'ingestion de 2 à 3 grammes de saccharose par kilogramme pendant la première année, après l'ingestion de 1 à 2 grammes

chez les enfants plus âgés : comme l'a dit Linossier pour l'adulte, la saccharosurie alimentaire est un phénomène normal. Chez les malades elle apparaît dans les mêmes conditions que chez les sujets sains.

3° *Glucose.* — La glycosurie dans les deux premières années ne se montre chez les enfants normaux qu'après l'ingestion de 4 à 5 grammes de glucose par kilogramme; chez l'adulte elle apparaît avec des doses moindres (3 gr. 50 à 4 grammes par kilogramme, d'après Evoli). Chez les enfants rachitiques, j'ai constaté la glycosurie 7 fois sur 12, après l'ingestion de doses de glucose qui ne la produisent pas chez les sujets sains; elle indique un trouble fonctionnel du foie, passager ou permanent, consécutif à la toxi-infection gastro-intestinale, cause du rachitisme.

La muqueuse intestinale de l'enfant est donc douée d'un pouvoir inversif très marqué vis-à-vis du lactose et du saccharose; elle est capable de transformer des doses de lactose plus grandes que celles contenues dans le lait d'une tétée. L'organisme de l'enfant jouit d'une action très marquée sur le glucose; aussi l'épreuve de la glycosurie alimentaire, pratiquée suivant les indications précisées plus haut, a-t-elle une grande valeur dans le jeune âge.

Lésions hépatiques produites par les injections intra-portales de naphtol; leur réparation. (En collaboration avec M. Bigart.) *Société anatomique*, décembre 1902.

Influence des injections intra-portales de naphtol sur certaines fonctions hépatiques. (En collaboration avec M. Bigart.) *Société de biologie*, 6 décembre 1902.

Dans le but de déterminer des altérations localisées au foie seul, nous avons injecté à des lapins, dans une des branches d'origine de la veine porte, des paillettes de naphtol en suspension dans l'eau physiologique. On réalise ainsi des lésions très marquées, qui ont leur maximum dès le troisième jour, et consistent en ilots de nécrobiose cellulaire péri-portale, avec envahissement leucocytaire. Plus tard commence un processus de réparation qui se fait suivant

deux modalités : 1° reviviscence sur place des cellules ; 2° formation de néo-canalicules, dont certaines cellules prennent l'aspect des cellules hépatiques.

L'étude des fonctions hépatiques chez les animaux, dont le foie est ainsi altéré, conduit aux conclusions suivantes :

1° La *fonction uropoiétique* n'est pas amoindrie immédiatement, malgré l'intensité des lésions ; mais la quantité d'urée formée diminue au bout d'un certain temps ; 2° la *glycosurie* provoquée par l'injection intra-péritonéale de glucose s'observe, dans les périodes où l'uropoièse est régulière, avec des doses qui ne la provoquent pas chez le lapin normal ; elle n'apparaît pas chez les animaux dont l'urée est diminuée.

C'est là une preuve de plus que l'état de la cellule hépatique ne peut être apprécié par l'étude d'une seule de ses fonctions ; il ne faut pas dire d'une façon générale que cette cellule est en état d'hyper ou d'hypo-activité, mais que telle ou telle de ses fonctions est normale, exagérée ou diminuée.

Effets des injections intra-péritonéales de glucose sur l'excrétion de l'urée chez les lapins. (En collaboration avec M. Bigart). *Société de biologie*, 6 décembre 1902).

Si à un lapin normal on fait une injection intra-péritonéale de glucose, la fonction uropoiétique du foie se trouve stimulée, et cette stimulation persiste plusieurs jours. La même action se produit également chez les lapins dont le foie a été lésé antérieurement par des injections intra-portales de naphtol et possède de ce fait une activité uropoiétique diminuée. Mais si, au moment de l'injection de glucose, la fonction uropoiétique est exaltée, le sucre reste sans effet sur la production de l'urée.

Les urines chez les enfants non malades nés prématurément. (En collaboration avec M. Lemaire.) *Société de pédiatrie*, avril 1902.

Les urines des enfants nés prématurément, pesant moins de

2000 grammes et âgés de moins d'un mois, présentent quelques différences avec celles des enfants nés à terme, de même âge, mais de poids supérieur. Ces enfants émettent en vingt-quatre heures une urine moins abondante, plus dense et plus riche en phosphates ; le point de congélation de l'urine totale et celui des molécules élaborées est plus loin de 0°, la diurèse moléculaire totale et la diurèse des molécules élaborées est plus grande, le rapport $\frac{\Delta}{NaCl}$ est plus faible.

Ces différences indiquent que les organes des prématurés fonctionnent d'une façon imparfaite, soit parce qu'ils ne sont pas parvenus au terme de leur évolution, soit parce qu'ils présentent des tares originelles.

Influence de la teneur du régime en albumine sur l'élimination de l'urée chez les nourrissons sains et dyspeptiques. (En collaboration avec M. Prosper Merklen.) *Société de pédiatrie*, juin 1906.

La plupart des travaux relatifs à l'urologie des nourrissons ne tiennent pas suffisamment compte des quantités de lait ingérées. Or c'est là un élément indispensable pour tirer des déductions précises des analyses d'urines.

D'après nos recherches, la quantité d'urée éliminée, pour **100** grammes d'albumine ingérée, est relativement faible chez les nourrissons normaux au sein (1 gr. 86) ; chez les enfants dyspeptiques au sein, elle est trois plus forte (5 gr. 10), et, chez ceux qui sont guéris, cinq fois plus forte (9 gr. 60) ; chez les enfants dyspeptiques nourris au lait de vache, elle est huit fois plus forte (15 gr. 90).

On constate ainsi qu'il existe, au cours des troubles digestifs, une élimination exagérée d'urée, qui traduit un trouble important de la nutrition.

Influence de l'ingestion de chlorure de sodium sur le poids des nourrissons. (En collaboration avec M. Vitry.) *Société de pédiatrie*,

décembre 1903, et *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, mars 1904.

Les observations journalières et les faits expérimentaux ont rendu indiscutable cette notion qu'une certaine quantité de Na Cl est indispensable à la vie. Un exemple frappant de son influence nous est fourni par l'action qu'exerce sur l'accroissement de poids des nourrissons l'addition d'une petite quantité de sel à leur alimentation. Les éleveurs de bestiaux ont d'ailleurs constaté depuis longtemps que les animaux, à la nourriture desquels ils ajoutent du sel, prennent plus de poids que les autres.

Nous avons fait ingérer à des nourrissons, pendant des périodes de sept jours consécutifs, des doses quotidiennes de 0 gr. 25, 0 gr. 50 ou 1 gramme de Na Cl, la dose de 0 gr. 01 par 100 grammes de poids du corps étant la plus favorable. Nous avons vu que l'augmentation de poids était plus considérable pendant les périodes où les enfants prenaient du sel que pendant celles où ils n'en prenaient pas.

A titre d'exemple, nous citerons l'observation d'un enfant de cinq semaines, pesant 2160 grammes. L'augmentation pour des périodes de 7 jours était :

Na Cl = 0	+ 40	grammes.
— = 0 gr. 50	+ 120	—
— = 0	+ 10	—
— = 1 gr.	+ 150	—

Cette heureuse influence du Na Cl ne tient ni à une action sur l'appétit (nos nourrissons ne prenaient pas plus de lait pendant qu'ils ingéraient du sel), ni à une stimulation de la digestion des albumines (de jeunes chiens mis en expérience n'excrétaient pas plus d'urée alors qu'ils prenaient 1 à 3 grammes de NaCl). Elle est due à une fixation d'eau dans l'organisme provoquée par l'hyperchloruration ; cette fixation se fait dans les tissus et non dans le sang circulant, car nous n'avons pas constaté de modifications dans le nombre des globules rouges.

D'ailleurs c'est chez les débiles, chez les enfants déshydratés, que le phénomène s'observe avec sa plus grande netteté. On le rencontre également chez des enfants ayant une diarrhée abondante, et cette

rétention d'eau peut aller chez eux jusqu'à déterminer l'apparition d'œdèmes (Hutinel).

Recherches de physiologie pathologique chez une enfant atteinte de névrose gastrique avec amaigrissement extrême. (En collaboration avec M. Prosper Merklen.) *Société de pédiatrie*, mai 1906.

Chez une fillette de onze ans, atteinte d'anorexie et de vomissements nerveux, arrivée à un état d'émaciation extrême (elle pesait 14 k. 900 au lieu de 29 kil., poids normal à son âge), nous avons vu, sous l'influence de l'isolement et de la réalimentation, le poids augmenter très rapidement (625 grammes par jour au début) et atteindre en 50 jours 27 kil. 200 ; — le sang, qui, au moment de l'entrée, présentait une polyglobulie légère, se diluer dans une proportion notable dès les premiers jours ; — la pression artérielle passer de 9,5 à 12,5 ; — les urines accuser au début une rétention du chlorure de sodium et de l'urée.

Cette observation montre qu'à la période avancée des névroses gastriques la déshydratation des tissus intervient pour une bonne part dans la production des phénomènes morbides ; c'est à elle qu'il faut attribuer la cyanose, la polyglobulie, l'abaissement de la pression artérielle. Aussi les premiers effets favorables obtenus par le traitement sont-ils la conséquence de la réhydratation, dont témoignent l'augmentation de poids, la disparition de la cyanose, la dilution du sang, l'augmentation de la pression artérielle. Cette réhydratation est accompagnée d'une rétention du chlorure de sodium et de l'azote, comme le prouve la teneur extrêmement faible et disproportionnée avec les quantités ingérées des urines en chlorures et en urée. Ce n'est qu'au bout d'une quinzaine de jours que l'équilibre s'est établi et que, le poids continuant de s'accroître, le taux des chlorures et de l'urée est redevenu normal dans l'urine.

Variations de l'ascite dans la péritonite tuberculeuse sous

l'influence du régime déchloruré. (En collaboration avec M. Vitry.) *Société de pédiatrie*, 23 février 1904.

Deux enfants, âgés de dix et quatorze ans, atteints de péritonite tuberculeuse à forme ascitique, ont été soumis alternativement à un régime déchloruré et à l'ingestion de 10 grammes de NaCl par jour. Sous ces influences contraires le poids et l'ascite diminuaient ou augmentaient de façon très nette.

Ces faits sont à rapprocher de ceux observés par MM. Achard et Paisseau, Widal, etc., dans les ascites des cirrhoses hépatiques et des cardiopathies.

Il ne faut pas d'ailleurs considérer la déchloruration comme un procédé thérapeutique; les troubles qu'elle provoque dans les échanges ne sont peut-être pas sans danger.

Le poids et les urines dans la rougeole. (En collaboration avec M. G. Leven et M. Prosper Merklen.) *Société de pédiatrie*, octobre 1905 et *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, décembre 1905.

Variations de l'urée dans la rougeole suivant le régime alimentaire. (En collaboration avec M. Prosper Merklen.) *Société de pédiatrie*, janvier 1906.

Influence de la chloruration du régime sur l'élimination urinaire des chlorures et sur le poids au cours de la rougeole ; considérations diététiques. (En collaboration avec M. Prosper Merklen.) *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, août 1906.

La rougeole est une maladie qui se prête aux recherches de physiologie pathologique à cause de son évolution rapide et de sa fréquence chez de jeunes sujets indemnes de tares antérieures. Nous en avons profité pour étudier l'influence du chlorure de sodium et de l'albumine ingérés sur le poids et les éliminations urinaires.

1° *Enfants soumis au régime lacté.* — Après l'apparition de l'éruption de la rougeole, il y a une chute de poids, qui atteint son minimum du 5e au 8e jour; puis le poids remonte en général, sans atteindre toutefois le chiffre primitif; quelquefois il reste stationnaire; plus rarement la diminution s'accentue davantage. La courbe

du poids est indépendante de la quantité de lait ingérée.

Dans les quatre premiers jours de l'éruption il existe en général de l'oligurie, à peine appréciable dans les formes légères. Ensuite la quantité d'urine s'élève, du 5e au 8e jour de l'éruption.

Les chlorures urinaires présentent des variations qui dépendent de la quantité de lait ingérée.

L'excrétion de l'urée, contrairement à celle des chlorures, est très influencée par la maladie. Cette substance, quand les malades ingèrent une quantité toujours identique de lait, s'élimine suivant une courbe, dont le maximum plus ou moins précoce, varie du 7e au 16e jour, et se rencontre le plus souvent du 9e au 12e jour.

2° *Enfants n'ingérant que peu ou pas d'albumine.* — Chez les enfants n'ingérant que peu ou pas d'albumine (eau d'orge, riz), la quantité d'urée éliminée pendant les quatre premiers jours de l'éruption est la même que chez les enfants soumis au régime lacté; elle est plus faible pendant les quatre jours suivants, puis augmente, quand on ajoute de l'albumine au régime. La perte de poids est beaucoup plus marquée que chez les sujets prenant du lait.

En comparant les deux groupes de malades, on constate que l'élimination de l'urée varie avec la teneur du régime en albumine, mais qu'il n'y a pas de rapport entre les quantités d'urée excrétée et d'albumine ingérée.

3° *Enfants ingérant des quantités variables de chlorure de sodium.* — Les urines des enfants soumis au régime déchloruré dès le début de l'éruption contiennent une quantité de chlorures faible et qui diminue peu à peu. Les enfants soumis à un régime peu chloruré (régime lacté) éliminent une quantité de Na Cl à peu près fixe et en rapport avec la quantité ingérée. Les enfants, qui ingèrent du Na Cl pendant toute la durée de la rougeole, l'éliminent à peu près complètement; s'ils le prennent au cours de la maladie, après une période de régime lacté, ils en fixent tout d'abord une certaine quantité avant que l'équilibre s'établisse entre le Na Cl ingéré et le NaCl urinaire. La chloruration du régime pendant les premiers jours a une influence manifeste sur le poids des malades; même alors qu'ils sont privés de toute substance alimentaire, ceux-ci ne maigrissent guère plus que les enfants soumis au régime lacté.

Toutes ces recherches conduisent à des conclusions intéressantes au point de vue diététique. Dans les quatre premiers jours de l'éruption, il est inutile d'insister sur l'alimentation albuminoïde (les petits malades ont d'ailleurs de l'inappétence, refusent souvent le lait et le vomissent parfois) ; l'eau, les tisanes, les décoctions suffisent; mais pour éviter une perte de poids trop grande, il convient de faire prendre une certaine quantité de sel (5 grammes environ par jour pour les enfants de 4 à 10 ans).

Nos études sur la rougeole ont été reprises et développées, sur nos conseils, par M. Ramus dans sa thèse sur le **Régime alimentaire à instituer dans la rougeole d'après les éliminations urinaires et le poids** (Paris, 1901) ; nous ne le suivrons pas cependant dans toutes ses déductions.

Le cœur, la pression artérielle et les éliminations urinaires dans un cas de néphrite post-scarlatineuse. (En collaboration avec M. Darré.) *Société de pédiatrie*, décembre 1905.

Un petit malade de 4 ans a une scarlatine qui évolue normalement. Quinze jours après le début de la maladie, apparaît une angine à streptocoques et une néphrite caractérisée par des urines rares, sanglantes et albumineuses, un œdème léger de la face, des troubles digestifs, etc. Cette néphrite se termine par la guérison et la disparition de l'albumine au bout de 46 jours. Nous avons fait un certain nombre de constatations intéressantes.

1° Éliminations urinaires. — Le *chlorure de sodium* s'éliminait normalement, comme l'a montré son dosage dans l'urine, la courbe du poids qui est restée stationnaire, la teneur sensiblement normale du liquide céphalo-rachidien en NaCl, l'épreuve de la chloruration alimentaire.

L'*urée*, par contre, s'éliminait de façon insuffisante et était retenue dans l'organisme. La preuve en est fournie par sa présence en quantité abondante (1 gr. 77 par litre) dans le liquide céphalo-rachidien, par l'épreuve de l'ingestion d'urée.

L'*élimination du bleu de méthylène* était normale.

2° Troubles de l'appareil cardio-vasculaire. — La *pression artérielle* s'est élevée à 15 cmHg (la normale était de 8,5 à 10).

Il y a eu des *troubles du rythme cardiaque*, de la *dilatation du cœur*, un *bruit de galop*, et ces modifications sont survenues après l'apparition de l'hypertension, peut-être en partie sous l'influence de celle-ci (Fräntzel, Vaquez).

De ces recherches résulte une conclusion pratique, à savoir que chez de tels malades, le lait, considéré habituellement comme un aliment anodin, n'est peut-être pas sans inconvénients, et qu'il est utile d'instituer la diète hydrique.

Néphrite subaiguë chez un enfant de 13 ans. Étude de l'élimination des chlorures. Péricardite brightique. (En collaboration avec M. Vitry.) *Archives générales de médecine*, 1904.

Un garçon de 13 ans était atteint d'une néphrite subaiguë, liée à une infection naso-pharyngienne compliquée d'otite, dont le début remontait à deux ans et demi. Il avait de l'anasarque, un bruit de galop, une pression artérielle sensiblement normale; l'albuminurie était abondante. Il fut soumis alternativement à la cure de déchloruration et à l'épreuve de la chloruration alimentaire, ce qui démontra l'insuffisance de l'élimination urinaire du NaCl.

Les reins étaient gros et blancs et présentaient des lésions de néphrite diffuse à prédominance épithéliale.

Dans les derniers jours apparurent des signes de péricardite. Il s'agissait d'une péricardite séro-purulente à grand épanchement, due au streptocoque. Il semble que la rétention chlorurée ait joué un rôle dans l'abondance de cet épanchement, l'inflammation du péricarde étant le résultat d'une infection secondaire.

Cryoscopie des urines chez les femmes enceintes non albuminuriques. (En collaboration avec M. Gabriel Delamare.) *Société de biologie*, 12 octobre 1901.

Cryoscopie des urines chez les femmes enceintes normales

et albuminuriques. (En collaboration avec M. Gabriel Delamare.) *Journal de physiologie et de pathologie générale*, novembre 1901.

On a admis que l'utérus gravide détermine une compression des vaisseaux du rein ou de l'uretère, et par suite un ralentissement de la circulation rénale; celle-ci jouerait un rôle important dans la pathogénie des albuminuries de la grossesse.

Chez des femmes enceintes non albuminuriques, dont les urines ont été étudiées à partir du troisième mois de la grossesse, nous avons vu, par l'étude du Δ, du NaCl, et du rapport $\frac{\Delta}{\mathrm{NaCl}}$, que la grossesse, à n'importe quelle période, ne détermine aucun ralentissement de la circulation rénale.

La même étude faite chez les femmes présentant de l'albuminurie gravidique nous a conduit à des conclusions analogues.

Si donc les lois de Koranyi sont exactes, les théories, qui attribuent l'albuminurie des femmes enceintes aux troubles de la circulation rénale, ne se trouvent pas vérifiées par l'étude des faits.

De la pression artérielle dans l'éclampsie puerpérale. (En collaboration avec M. Vaquez.) *Société médicale des hôpitaux*, 29 janvier 1897.

Avec le sphygmomanomètre de Potain, nous avons vu, après M. Vinay, que, pendant la grossesse, la pression reste normale jusqu'au début du travail, et que, chez les femmes albuminuriques, elle s'élève jusqu'à 18-20 centimètres de mercure. Dans l'éclampsie, la pression oscille en général autour de 25 centimètres de mercure; elle peut atteindre 27 centimètres ou ne pas dépasser 21-22 centimètres. L'élévation de la pression précède l'apparition des accès; son abaissement et le retour à la normale suit de près leur disparition. Déjà von Ziemssen (1895) avait noté le même fait dans l'urémie convulsive. Depuis, M. Pal, M. Vaquez ont montré le rôle que l'on peut attribuer à l'hypertension dans la production des crises convulsives de l'urémie, de l'éclampsie, du saturnisme.

D

RECHERCHES SUR LES FERMENTS

Présence d'un ferment dédoublant le salol dans les organes de l'homme et de divers animaux ainsi que dans le lait de femme et ds chienne. (En collaboration avec M. PROSPER MERKLEN.) *Société de biologie*, 9 février 1901.

Un ferment du lait de femme et du lait d'ânesse. (En collaboration avec M. PROSPER MERKLEN.) *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, mars 1901.

Le ferment amylolytique du sang chez les enfants normaux. (En collaboration avec M. SEVIN.) *Société de biologie*, 7 décembre 1901.

Le ferment amylolytique du sérum sanguin chez l'enfant normal et chez l'enfant malade. (En collaboration avec M. SEVIN.) *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, janvier 1902.

Le ferment amylolytique chez les nourrices et chez les vaches laitières. (En collaboration avec M. SEVIN.) *Société de pédiatrie*, janvier 1902.

Les ferments du lait, leur nature et leurs propriétés biologiques. Ont-ils un rôle utile dans la nutrition du nourrisson? (En collaboration avec M. PROSPER MERKLEN.) *Presse médicale*, 24 et 27 décembre 1902.

Les ferments du lait. (En collaboration avec M. PROSPER MERKLEN.) *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, décembre 1902.

Béchamp (1883), Bouchut, Dupouy (1897), E. Moro, W. Raudnitz (1898), Escherich (1900), Marfan (1901), ont montré la présence dans le lait de certains ferments et émis l'hypothèse qu'ils jouent un grand rôle dans la nutrition du nourrisson. Nous avons consacré à l'étude de cette question si importante un certain nombre de mémoires.

I. Nous avons constaté que les organes de l'homme et de divers animaux avaient la propriété de dédoubler le salol *in vitro*. Cette propriété se retrouve dans les laits de femme, d'ânesse, de chienne,

mais fait défaut dans les laits de vache et de chèvre. Luzzatti et Biolchini, Spolverini (octobre 1901) ont confirmé ces résultats.

II. Le *ferment amylolytique*, qui a la propriété de transformer l'amidon en glucose, n'existe pas chez le fœtus et est très peu actif chez le nouveau-né (Achard). Nous avons poursuivi son étude dans le sang des enfants.

Chez les sujets normaux, le pouvoir amylolytique du sérum sanguin est très variable dans les deux premiers mois de la vie; il est généralement très faible et même presque nul dans le premier mois, mais il peut être aussi marqué que dans les mois suivants; après deux mois et jusqu'à deux ans, il reste sensiblement le même, mais est généralement moindre qu'après deux ans. Le tableau ci-joint indique les quantités de sucre produites par un centimètre cube de sérum agissant sur 20 centimètres cubes d'empois d'amidon à 1 pour 100, après un séjour de 24 heures à 37 degrés.

AGE DES SUJETS.	NOMBRE DES SÉRUMS AYANT PRODUIT UNE QUANTITÉ DE SUCRE				
	indosable.	0g001-0g0049	0g005-0g0099	0g01-0199	0g02-0g0299
—	—	—	—	—	—
0-30 jours.	4	4	2	11	2
1-2 mois.	0	1	3	2	0
2-12 mois.	0	0	4	3	0
1-2 ans. .	0	0	3	4	2

Au cours des infections aiguës, subaiguës ou chroniques, le pouvoir amylolytique est quelquefois diminué d'une façon très notable, sans qu'on puisse tirer de ce fait des déductions pronostiques; mais le plus souvent les modifications sont minimes.

III. Le sérum sanguin des nourrices possède un pouvoir amylolytique assez marqué, peut-être plus marqué que celui des autres femmes; leur urine a un pouvoir amylolytique qui ne présente pas de rapports avec celui du sérum; leur lait a un pouvoir toujours très faible, bien inférieur à celui de l'urine, et sans rapport fixe avec celui du sérum.

Le sérum sanguin de la vache laitière contient un ferment amylolytique beaucoup plus actif que celui de la femme; par contre, le pouvoir amylolytique de l'urine est beaucoup plus faible et celui du lait presque nul.

IV. De l'ensemble des travaux consacrés aux ferments du lait,

résulte cette notion que tous les ferments (pepsine, trypsine, lipase, ferment dédoublant le salol, ferment glycolytique, ferment amylolytique) existent avec une activité plus ou moins grande dans les laits de femme, de chienne, d'ânesse, certains d'entre eux étant cependant inconstants; que les laits de vache et de chèvre ne renferment pas d'amylase et ne dédoublent pas le salol.

Ces ferments pénétrant dans le tube digestif avec le lait doivent jouer un rôle dans la digestion de celui-ci. Cependant ce rôle paraît minime, et, dans l'organisme, il n'y a que des différences quantitatives et non qualitatives au point de vue de ces ferments, entre les enfants allaités au sein et ceux qui sont nourris artificiellement.

Valeur de l'épreuve du salol pour l'étude clinique des fonctions du pancréas. (En collaboration avec M. Prosper Merklen.) *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 13 juin 1901.

L'épreuve du salol, bien que sa valeur ait été très discutée, est encore regardée par certains médecins comme capable de renseigner sur le fonctionnement du pancréas. De nos expériences découle la conclusion, que la propriété de dédoubler le salol n'est pas limitée au seul pancréas, que la bile et toute la muqueuse digestive possèdent la même action. *En clinique donc l'épreuve du salol n'a aucune valeur pour l'exploration des fonctions du pancréas.*

E

RECHERCHES SUR QUELQUES MALADIES INFECTIEUSES

Séro-réaction dans une infection à paracolibacille. (En collaboration avec M. Widal.) *Semaine médicale*, 4 août 1897.

Il existe entre les colibacilles vulgaires et le bacille d'Eberth un groupe intermédiaire de paracolibacilles (Gilbert).

Le paracolibacille que nous avons étudié provenait d'un pus de thyroïdite suppurée opérée par M. Chaput. La morphologie, les cultures, la réaction des tubes grattés (Chantemesse et Widal), les fermentations des sucres permettaient de le placer à côté d'autres paracolibacilles, tels que le microbe de la psittacose et le microbe de la septicémie des veaux. La séro-réaction nous a permis de le distinguer nettement de ces germes et de prouver l'autonomie de l'infection causée par lui: en effet, le sérum du malade et les sérums des animaux infectés expérimentalement agglutinaient notre germe à un taux très élevé alors qu'ils n'agglutinaient que peu ou pas le bacille d'Eberth, des colibacilles et d'autres paracolibacilles. Nous avons conclu qu'il s'agissait là d'un paracolibacille spécial, voisin des bacilles de la *psittacose* et de la *septicémie des veaux*, mais bien distinct de ceux-ci.

Les recherches poursuivies, depuis la publication de notre Mémoire, par différents bactériologistes ont confirmé l'autonomie de ce germe; les bacilles paratyphiques du type B de Schottmuller sont identiques.

Dissociation de la propriété immunisante et de la propriété agglutinante. (En collaboration avec M. Widal.) *Société de biologie*, 31 juillet 1897.

Les propriétés acquises par un même sérum au cours d'une infection sont multiples, et l'expérimentation permet de les séparer.

Nous avons immunisé, comme l'avait déjà fait le professeur Bouchard, des souris contre le bacille d'Eberth, en leur injectant pendant longtemps de petites doses d'urines filtrées de typhiques. Or le sérum de ces souris immunisées n'agglutinait pas le bacille d Eberth. Ces expériences démontrent la dissociation de la propriété immunisante et de la propriété agglutinante, car : 1° la défense contre l'infection typhique peut se faire sans que le sang ait acquis la propriété agglutinante; 2° le filtre rénal de l'homme laisse passer les substances immunisantes et non les substances agglutinogènes.

Des propriétés agglutinatives comparées du sérum sanguin et des sérosités pour le bacille d'Eberth au cours des infections réalisées par la voie sous-cutanée et la voie péritonéale. (En collaboration avec M. Bigart.) *Société de biologie*, 2 février 1901.

Ces expériences ont été entreprises pour rechercher si les globules blancs interviennent dans la formation de la substance agglutinante.

A la suite de l'inoculation de bacilles d'Eberth, sous la peau ou dans le péritoine, le pouvoir agglutinatif apparaît dans le sérum sanguin dans des délais sensiblement identiques, et acquiert une intensité égale ou peu différente. Après des inoculations sous-cutanées répétées, le pouvoir agglutinatif de la sérosité péritonéale est constamment inférieur à celui du sérum, et supérieur à celui des sérosités pleurale et péricardique.

Le péritoine, malgré sa richesse en mononucléaires et en éosinophiles, ne constitue donc pas un lieu de formation de la substance agglutinante, ce qui confirme les recherches de MM. Widal, Sicard, P. Courmont, concluant à la non-intervention des globules blancs.

Deux cas de fièvre typhoïde chez des nourrissons de onze et quatorze mois. (En collaboration avec M. Bertherand.) *Société de pédiatrie*, octobre 1900.

Fièvre typhoïde et entérite chez le nourrisson. (En collaboration

avec M. Roger Voisin.) *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, janvier 1903.

La fièvre typhoïde a été longtemps considérée comme une affection rare chez les nourrissons. Elle se présente en effet le plus souvent avec des allures cliniques telles, que le diagnostic en est difficile. Le séro-diagnostic a montré que cette rareté est plus apparente que réelle; nos observations ont contribué à établir cette notion. Nous avons constaté, de même que MM. Netter et Clerc, que l'apparition de l'agglutination survient dans les mêmes conditions chez l'enfant que chez l'adulte, et qu'elle peut atteindre un taux aussi élevé.

Chez un de nos malades, la fièvre typhoïde était apparue au cours d'une entérite. Cette association rend le diagnostic particulièrement délicat, aggrave le pronostic et complique le traitement. Il convient, en pareil cas, d'instituer le régime alimentaire propre à la variété d'entérite existant, tout en tenant compte des conditions spéciales où se trouve le sujet.

Les leucocytes dans la varicelle. (En collaboration avec M. Prosper Merklen.) *Journal de physiologie et de pathologie générales*, mai 1901.

L'examen du sang, chez des enfants de un à cinq ans, atteints de varicelle, nous a conduits aux conclusions suivantes :

1° Il n'y a pas de modifications du nombre des globules rouges; il n'y a pas d'hématies nucléées.

2° Le nombre des globules blancs est peu modifié; la leucocytose est rare et légère.

3° La formule leucocytaire montre tantôt de l'hyperpolynucléose avec hypomononucléose, tantôt l'inverse ; les éosinophiles sont diminués; dans un tiers des cas, il existe des myélocytes neutrophiles généralement en petite quantité (1 à 3,5 p. 100).

Les *bulles* renferment un liquide dépourvu d'éléments cellulaires, quand il est clair, riche en leucocytes, quand il est devenu trouble; ce sont des mononucléaires dépourvus de granulations, des polynucléaires neutrophiles généralement très altérés.

La formule leucocytaire de la varicelle présente donc certaines analogies avec celle de la variole. Mais la mononucléose et la myélocytose sont moins constantes et moins accentuées.

Du rôle du streptocoque et des altérations hépatiques dans la production de certains érythèmes infectieux. (En collaboration avec M. Prosper Merklen.) *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, juillet 1901.

Au cours de maladies générales, d'infections naso-pharyngées, broncho-pulmonaires, gastro-intestinales, etc., apparaissent quelquefois des érythèmes infectieux. Ces érythèmes peuvent être dus à des germes multiples, notamment aux streptocoques (Hutinel).

Nous avons réuni un certain nombre d'observations, dans lesquelles nous avons pu mettre en évidence le rôle pathogène des streptocoques et déterminer quelques-unes des conditions qui favorisent l'apparition des érythèmes. Leur production en effet est due, d'une part à des propriétés spéciales des germes (les épidémies d'érythèmes infectieux en sont la preuve), d'autre part à des facteurs dépendant de l'organisme du malade lui-même. Nous avons constaté, pendant la vie, un certain degré d'insuffisance hépatique (faible quantité d'urée, diminution du rapport $\frac{\text{Azu}}{\text{Azt}}$, glycosurie alimentaire); à l'autopsie, des lésions du foie antérieures à l'infection ou conséquence de celle-ci; les troubles fonctionnels et les lésions étaient plus intenses qu'il n'est habituel de les rencontrer dans les streptococcies. Quant aux reins, ils nous ont paru moins profondément touchés que le foie; dans quelques cas seulement, il existait de l'albuminurie et des lésions de néphrite aiguë ou subaiguë.

En somme, la pathogénie des érythèmes infectieux est analogue à celle du purpura. Au cours d'une infection due au streptocoque ou à d'autres germes, le foie ne détruit pas les toxines, les reins ne les éliminent pas; par suite, ces toxines influencent plus facilement les centres vaso-moteurs de la peau et produisent des érythèmes ou du purpura, parfois les deux simultanément.

Du rôle du bacille de Pfeiffer dans la grippe au cours d'une épidémie hospitalière (décembre 1904 à mars 1905). (En collaboration avec M. Paisseau.) *Archives générales de médecine*, 1905.

L'existence de la grippe, en tant que maladie infectieuse spécifique, a été beaucoup discutée. On a mis en doute également la spécificité du bacille de Pfeiffer, considéré pendant un temps comme son agent pathogène. Il est certain que celui-ci est un saprophyte des voies respiratoires, au même titre que le pneumocoque. Mais il peut, sous certaines influences, acquérir des propriétés pathogènes et réaliser des épidémies, qui ont tous les caractères des épidémies de grippe, de même le pneumocoque donne lieu à des pneumonies.

C'est pour fournir des arguments à cette théorie que nous avons publié l'histoire d'une épidémie de grippe observée à l'hospice des Enfants-Assistés en 1904-1905, épidémie dans laquelle nous avons montré l'intervention du bacille de Pfeiffer.

Syphilis congénitale et Spirochæte pallida Schaudinn. (En collaboration avec M. Levaditi et M. Darré.) *Société de biologie*, 17 juin 1905.

Quand nous avons publié cette observation, le Spirochæte n'avait encore été constaté qu'un petit nombre de fois dans la syphilis héréditaire du nouveau-né. Nous avons trouvé ce germe dans les lésions pemphigoïdes de la peau; mais il n'a pas été rencontré dans les organes (foie, poumons, reins, rate, moelle osseuse.)

Un cas d'angine diphtérique récidivante. (En collaboration avec M. Du Pasquier.) *Société de pédiatrie*, juin 1905.

La diphtérie confère une immunité plus ou moins durable; elle ne récidive pas en général. Concetti (1903) n'a pu réunir que 79 cas de récidives ou de rechutes. Nous avons observé un cas de ce genre.

Un enfant de 3 ans a une angine diphtérique grave qui ne guérit

qu'avec de fortes doses de sérum antidiphtérique. Le bacille de Lœffler disparait de sa gorge.

35 jours après le début de la première angine, 10 jours après la sortie de l'enfant du service des contagieux, apparait une nouvelle angine à bacilles de Lœffler, qui nécessite un nouveau traitement sérothérapique.

Polyarthrite suppurée au cours de l'ophtalmie purulente du nouveau-né. — Culture du gonocoque obtenue avec le pus conjonctival et articulaire. (En collaboration avec M. Vitry.) *Société de pédiatrie*, novembre 1903.

Au moment où nous avons recueilli cette observation, il n'existait qu'une trentaine d'observations d'arthrites survenues au cours de l'ophtalmie purulente des nouveau-nés. Chez notre petit malade, âgé de 15 jours, apparurent des arthrites suppurées multiples (articulations chondro sternale, sterno-claviculaire, temporo-maxillaire, articulations du poignet, du genou). Les examens directs du pus et les cultures sur gélose-sang ont mis en évidence le gonocoque.

Le gonocoque, chez cet enfant débile (il pesait 2 k. 600 à 15 jours), a donc déterminé une véritable septicémie. Le nourrisson débile constitue d'ailleurs un terrain particulièrement propre aux généralisations microbiennes.

Sur un cas d'ostéopériostites chroniques multiples à staphylocoques. (En collaboration avec M. Babonneix.) *Société de pédiatrie*, novembre 1903.

Le staphylocoque doré peut déterminer des suppurations osseuses à évolution subaiguë ou chronique. Chez un enfant de 8 ans, apparurent à la suite d'un furoncle des phénomènes infectieux, puis des manifestations osseuses sur la jambe droite, la mâchoire gauche, le cubitus gauche, la cuisse gauche, qui évoluèrent avec des allures chroniques et sans fièvre.

F

DIVERS

Pleurésie à proteus. — Influence de la grossesse sur l'infection. — Influence de l'infection sur les nouveau-nés. (En collaboration avec M. Charrin.) *Société de biologie*, 15 juin 1895.

Cette pleurésie, observée chez une femme enceinte de sept mois et demi, s'accompagnait d'une dyspnée intense, d'un état général grave, bien que le liquide fût peu abondant; ce liquide était purulent, fétide et contenait des gaz. L'enfant, qui pesait à la naissance 2350 grammes, avait le même poids à l'âge de 29 jours, malgré l'allaitement régulier par une nourrice. L'infection maternelle avait donc influencé son développement de façon manifeste.

Pleurésie putride sans gangrène du poumon ni de la plèvre. Pneumothorax par fermentation gazeuse. Tuméfaction sous-cutanée consécutive à la ponction. Recherches bactériologiques. (En collaboration avec M. Widal). *Société médicale des hôpitaux*, 3 décembre 1897.

Cette observation prouve l'existence, souvent contestée jusque-là, de la pleurésie putride, sans gangrène du poumon ni de la plèvre, et du pneumothorax sans perforation de la plèvre. La pleurésie était due à des germes multiples aérobies et anaérobies; en particulier nous avons isolé un *Proteus vulgaris* dans le pus d'un abcès gazeux et gangreneux provoqué chez un cobaye par l'inoculation sous-cutanée du liquide pleural. Ce liquide paraissait doué de propriétés bactéricides pour les microbes qu'il contenait.

Une thoracentèse ayant été pratiquée, il se développa au niveau de la ponction un abcès gazeux dû à l'ensemencement du tissu cellulaire sous-cutané par le trocart.

Influence des maladies de la mère sur le développement de l'enfant. (En collaboration avec M. Charrin.) *Société de biologie*, 26 octobre 1895.

Les toxines et la croissance. (En collaboration avec M. Charrin.) *Archives de physiologie*, janvier 1896.

L'étude des courbes de poids d'enfants, nés à terme, de mères atteintes d'affections diverses (tuberculose, pleurésie, pneumonie, influenza, suppuration, etc.), montre que l'augmentation, pour certains d'entre eux, n'est que le cinquième, le sixième de la normale. C'est là une première démonstration de l'influence des maladies maternelles sur le développement ultérieur de l'enfant; cette question a fait l'objet de travaux nombreux de la part de M. Charrin.

Gangrène symétrique paradoxale (Embolie d'une seule artère iliaque primitive. (En collaboration avec M. Widal.) *Société médicale des hôpitaux*, 18 mars 1898.

Observation jusque-là unique d'un malade atteint de gangrène sèche des deux membres inférieurs, consécutive à une seule embolie arrêtée dans l'artère iliaque primitive gauche; le caillot prolongé était venu se mettre à cheval sur l'angle de bifurcation aortique et oblitérer ainsi l'artère iliaque primitive droite.

Recherches pathogéniques à propos d'un cas de maladie bronzée hématurique. (En collaboration avec M. Prosper Merklen.) *Archives de médecine des enfants*, novembre 1900.

La maladie bronzée hématurique est habituellement attribuée à une infection colibacillaire généralisée (Lesage et Demelin). Dans notre cas, le sang et les organes étaient stériles; les lésions semblaient dues à un processus toxique de nature indéterminée.

Maladie d'Addison chez un enfant de 13 ans. (En collaboration avec M. Paisseau.) *Société de pédiatrie*, octobre 1904.

Maladie d'Addison à marche aiguë sans lésions des capsules surrénales chez un enfant de 18 mois. (En collaboration avec M. Brelet.) *Société de pédiatrie*, octobre 1905.

La maladie d'Addison est relativement rare chez les enfants.

Chez l'enfant de 13 ans, la maladie a duré 3 mois; l'évolution aiguë est, d'ailleurs la règle à cet âge. On notait dans les derniers jours, où nous l'avons observé, les symptômes suivants: asthénie, pigmentation de la peau et des muqueuses, vomissements, douleur épigastrique, hypothermie, polyglobulie, hypotension artérielle, tendance à la syncope, mouvements choréiformes. Les capsules surrénales étaient caséeuses; il y avait quelques petits tubercules crétacés au sommet d'un poumon.

Le petit malade de 18 mois, atteint de tuberculose granulique, présentait, en plus des symptômes de cette affection, de la torpeur, de l'asthénie, une pigmentation caractéristique. A l'autopsie, les capsules surrénales étaient intactes; mais il existait de grosses adénopathies tuberculeuses du mésentère, qui avaient vraisemblablement déterminé des lésions du sympathique abdominal.

Un cas d'achondroplasie fruste. (En collaboration avec M. Paisseau.) *Société de pédiatrie*, avril 1906.

Chez une fillette de 12 ans, il existait quelques-uns des symptômes d'achondroplasie mis en relief par M. Marie : petitesse de la taille, diminution de longueur des membres inférieurs, exagération de l'ensellure lombaire, tête volumineuse, etc. Par contre, il manquait un certain nombre de caractères importants.

Rapports de l'intoxication saturnine et de la goutte. *Semaine médicale*, 1[er] février 1897.

Dans cette revue générale, nous faisons l'étude critique des nombreux travaux consacrés à la goutte saturnine, nous montrons que le saturnisme joue un rôle important dans l'étiologie de la goutte,

et que celle-ci se présente, à quelques symptômes près, avec les caractères de la goutte vulgaire. De certains faits relevés dans la littérature et d'observations personnelles, nous concluons qu'il faut peut-être faire jouer un rôle, pour la réalisation de l'état diathésique, au saturnisme paternel associé au saturnisme du malade lui-même.

Formules leucocytaires des séreuses chez le cobaye normal. (En collaboration avec M. Bigart.) *Société de biologie*, 1[er] décembre 1900.

La sérosité péritonéale du cobaye contient des leucocytes mononucléaires petits et grands (les formes petites, lymphocytiques, sont les moins nombreuses), des éosinophiles (1 à 60 pour 100), des grandes cellules endothéliales. La sérosité pleurale présente les mêmes formes, mais les éosinophiles manquent généralement ou sont peu abondants (1 à 5 pour 100) ; de même la sérosité péricardique. La sérosité articulaire contient peu de cellules (grands mononucléaires et rares petits).

Transformations des polynucléaires et des éosinophiles dans le péritoine du cobaye. (En collaboration avec M. Bigart.) *Société de biologie*, 1[er] décembre 1900.

Nous avons étudié les modifications subies par les polynucléaires apparus anormalement dans la sérosité péritonéale du cobaye à la suite de l'injection sous-cutanée de bouillon-peptone, et par les éosinophiles, éléments normaux de cette sérosité : chromotolyse, fragmentation du noyau, dissolution des granulations dans le protoplasma, gonflement, éclatement.

Structure du rein, in *Traité d'anatomie humaine*, publié par P. Poirier et Charpy. Tome V, 1[re] édition 1901 et 2[e] édition 1906.

Affections du myocarde : Dilatation du cœur, hypertrophie du cœur; atrophie du cœur; surcharge graisseuse du cœur; infarctus du myocarde; anévrismes du cœur; myocardites; lésions spécifiques, néoplasmes, tumeurs. — **Asystolie**. (En collaboration avec M. Pierre Teissier.) *Manuel des maladies de l'appareil circulatoire et du sang*, de Debove et Achard, 1905.

Traitement des affections valvulaires. — Affections congénitales du cœur, cyanose. (En collaboration avec M. Vaquez.) *Manuel des maladies de l'appareil circulatoire et du sang*, de Debove et Achard, 1905.

Précis de médecine infantile. 1 vol. 1907. — Masson et Cie, éditeurs.

Dans ce livre, destiné aux étudiants et aux médecins praticiens, j'ai exposé d'une façon succincte les principaux éléments de la médecine infantile. J'ai insisté surtout sur la clinique et la thérapeutique, ne donnant que les notions nécessaires de bactériologie et d'anatomie pathologique. Pour rédiger cet ouvrage, j'ai mis à profit les observations que j'ai pu faire, pendant plusieurs années, à l'hospice des Enfants-Assistés.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

38811. — Paris. Imprimerie Lahure, rue de Fleurus, 9.